

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
8. Mai 2003 (08.05.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/037876 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 235/20**,  
A61K 31/4184, A61P 9/12

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGEL-  
HEIM PHARMA KG**; Binger Strasse 173, 55216  
Ingelheim Am Rhein (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/11394

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:  
11. Oktober 2002 (11.10.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 53 737.9 31. Oktober 2001 (31.10.2001) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,  
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US*): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG**  
[DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein  
(DE).

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

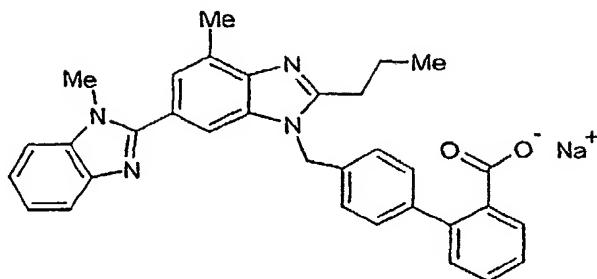
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **DONSBACH, Kai**  
[DE/DE]; Kronenbergstrasse 19, 55595 Hargesheim (DE).  
**HOF, Irmgard** [DE/DE]; Rembrandtstrasse 10, 55218  
Ingelheim Am Rhein (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: CRYSTALLINE SODIUM SALT OF TELMISARTAN AND THE USE OF THE SAME AS AN ANGIOTENSIN AN-  
TAGONIST

(54) Bezeichnung: KRISTALLINES NATRIUMSALZ DES TELMISARTANS UND DESSEN VERWENDUNG ALS ANGIO-  
TENSIN ANTAGONIST



(57) Abstract: The invention relates to a crystalline sodium  
salt of 4'-[2-n-propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)benzimidazol-1-ylmethyl]biphenyl-2-carboxylic acid  
(INN: Telmisartan), to a method for the production thereof,  
and to the use of the same for producing a pharmaceutical  
having an angiotensin II antagonistic action.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein  
kristallines Natriumsalz von 4'-[2-n-Propyl-4-me-  
thyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)benzimidazol-1-ylme-  
thyl]biphenyl-2-carbonsäure (INN: Telmisartan), Verfahren zu  
dessen Herstellung, sowie dessen Verwendung zur Herstellung

eines Arzneimittels mit Angiotensin II-antagonistischer Wirkung.

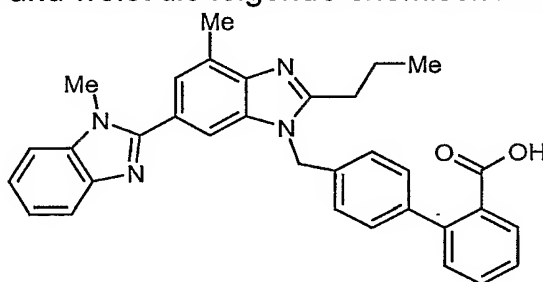
WO 03/037876 A1

## KRISTALLINES NATRIUMSALZ DES TELMISARTANS UND DESSEN VERWENDUNG ALS ANGIOTENSIN ANTAGONIST

Die Erfindung betrifft ein kristallines Natriumsalz von 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)benzimidazol-1-ylmethyl]biphenyl-2-carbonsäure (INN: Telmisartan), Verfahren zu dessen Herstellung, sowie dessen Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels.

Hintergrund der Erfindung

Die Verbindung Telmisartan ist aus dem Europäischen Patent EP 502 314 B1 bekannt und weist die folgende chemische Struktur auf:



Telmisartan, sowie dessen physiologisch verträgliche Salze, besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Telmisartan stellt einen Angiotensin-Antagonisten, insbesondere einen Angiotensin-II-Antagonisten dar, der aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften beispielsweise zur Behandlung der Hypertonie und Herzinsuffizienz, zur Behandlung ischämischer peripherer Durchblutungsstörungen, der myokardialen Ischämie (Angina), zur Prävention der Herzinsuffizienzprogression nach Myokard-Infarkt, zur Behandlung der diabetischen Neuropathie, des Glaukoms, von gastrointestinalen Erkrankungen sowie von Blasenerkrankungen Verwendung finden kann. Weitere mögliche Therapiegebiete sind der EP 502314 B1 zu entnehmen, auf die an dieser Stelle inhaltlich Bezug genommen wird.

Telmisartan ist unter dem Handelsnamen Micardis® im Handel erhältlich. Ausgehend von der freien Säure des Telmisartans wird die Darreichungsform, mittels derer Telmisartan vermarktet wird, über ein aufwendiges Sprühtrocknungsverfahren hergestellt. Aufgrund der geringen Löslichkeit der freien Säure sind weniger aufwendige Verfahren zur Herstellung einer alternativen Darreichungsform nur schwer realisierbar.

Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Telmisartan in einer Form bereitzustellen, die die Darstellung einer Darreichungsform dieses Wirkstoffs in weniger aufwendiger Form erlaubt. Hierbei muß berücksichtigt werden, daß sich

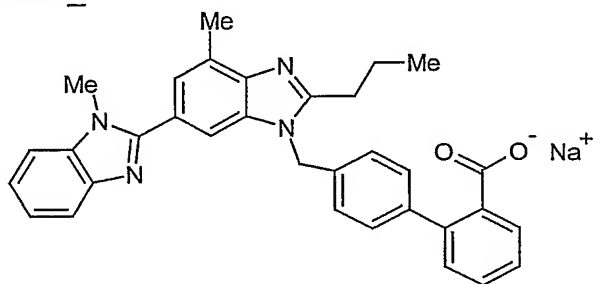
generell die Herstellung einer einen Arzneiwirkstoff enthaltenen Zusammensetzungen auf verschiedene Parameter stützt, die mit der Beschaffenheit des Arzneiwirkstoffes selbst verbunden sind. Ohne Einschränkung darauf sind Beispiele dieser Parameter die Wirkstabilität des Ausgangsstoffes unter  
5 verschiedenen Umgebungsbedingungen, die Stabilität im Verlauf der Herstellung der pharmazeutischen Formulierung sowie die Stabilität in den Endzusammensetzungen des Arzneimittels. Der zur Herstellung der vorgenannten Arzneimittelzusammensetzungen verwendete Arzneiwirkstoff sollte so rein wie möglich sein und seine Stabilität bei Langzeitlagerung muß unter verschiedenen  
10 Umgebungsbedingungen gewährleistet sein. Dies ist zwingend erforderlich, um zu verhindern, daß Arzneimittelzusammensetzungen Verwendung finden, in denen neben tatsächlichem Wirkstoff beispielsweise Abbauprodukte desselben enthalten sind. In einem solchen Fall könnte ein in späteren Darreichungsformen vorgefundener Gehalt an Wirkstoff niedriger sein als spezifiziert.

Ein weiterer für die Herstellung von festen Darreichungsformen bedeutsamer Aspekt ist darin zu sehen, daß für die pharmazeutische Qualität einer Arzneimittelformulierung eine möglichst stabile, kristalline Morphologie des Wirkstoffs gewährleistet sein sollte. Ist dies nicht der Fall, so kann es unter Umständen unter  
20 den Herstellungsbedingungen der Darreichungsform zu einer Veränderung der Morphologie des Wirkstoffs kommen. Eine solche Veränderung kann wiederum einen Einfluß auf die Reproduzierbarkeit des Herstellverfahrens haben und somit zu Endformulierungen führen, die den hohen Qualitätsanforderungen, die an Arzneimittelformulierungen zu richten sind, nicht genügen. Insofern ist generell zu  
25 berücksichtigen, dass jede Änderung des Feststoffzustandes eines Arzneimittels, welche dessen physikalische und chemische Stabilität verbessern kann, gegenüber weniger stabilen Formen desselben Arzneimittels einen erheblichen Vorteil ergibt.

Die Aufgabe der Erfindung besteht somit in der Bereitstellung einer neuen, stabilen  
30 Form des Telmisartans, die den vorstehend genannten hohen Anforderungen, die an einen Arzneimittelwirkstoff zu richten sind, genügen.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß Telmisartan in Form seines Natriumsalzes der Formel 1

1

in kristalliner Form erhalten werden kann. Durch geeignete Wahl der Herstellungsbedingungen, kann dabei diejenige polymorphe Form des kristallinen Natriumsalzes, die den eingangs genannten Anforderungen genügt, in selektiver Art und Weise erhalten werden.

Diese kristalline Form des Telmisartan-natriumsalzes ist gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von  $T=245 \pm 5^\circ\text{C}$  (bestimmt über DSC=Differential Scanning Calorimetry; Heizrate: 10 K/min).

Die vorliegende Erfindung betrifft daher kristallines Telmisartan-natriumsalz gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von  $T=245 \pm 5^\circ\text{C}$  (bestimmt über DSC). Der vorstehende Wert wurde mittels eines DSC821 der Firma Mettler-Toledo erhoben.

Die erfindungsgemäße kristalline Form des Telmisartan-Natriumsalzes wurde spektroskopisch näher untersucht. Das erhaltenen Röntgenpulverdiagramm ist in Figur 1 dargestellt.

Nachstehende Tabelle 1 fasst die bei dieser spektroskopischen Analyse erhaltenen Daten zusammen:

Tabelle 1:

$2\theta [^\circ]$	$d [\text{\AA}]$	rel. Intensität [%]	$2\theta [^\circ]$	$d [\text{\AA}]$	rel. Intensität [%]
3,54	24,96	7	13,17	6,72	7
4,21	20,95	100	13,68	6,47	7
4,45	19,83	20	14,36	6,16	10
4,98	17,72	54	14,98	5,91	13

5,69	15,52	8	15,51	5,71	14
6,32	13,97	34	15,70	5,64	12
6,48	13,63	35	16,21	5,46	8
7,12	12,41	12	17,09	5,18	10
7,49	11,80	11	17,48	5,07	9
8,08	10,93	4	18,10	4,90	9
8,49	10,41	6	19,18	4,62	11
8,96	9,86	7	19,43	4,56	13
9,50	9,31	5	19,95	4,45	11
10,19	8,68	5	20,89	4,25	11
10,80	8,18	8	21,29	4,17	10
11,16	7,92	18	22,19	4,00	9
11,88	7,44	7	23,07	3,85	10
12,51	7,07	7	23,76	3,74	9
12,79	6,92	11	24,43	3,64	8

In vorstehender Tabelle steht der Wert " $2\theta [^\circ]$ " für den Beugungswinkel in Grad und der Wert " $d [\text{\AA}]$ " für die bestimmten Gitterebenenabstände in  $\text{\AA}$ .

- 5 Entsprechend den in Tabelle 1 dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung kristallines Telmisartan-Natriumsalz, dadurch gekennzeichnet, daß es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte  $d = 20,95 \text{ \AA}$ ,  $17,72 \text{ \AA}$ ,  $13,97 \text{ \AA}$  und  $13,63 \text{ \AA}$  aufweist.
- 10 Die Röntgenpulverdiagramme wurden im Rahmen der vorliegenden Erfindung aufgenommen mittels eines Bruker D8 Advanced mit einem OED (= ortsempfindlicher Detektor) ( $\text{CuK}_\alpha$  - Strahlung,  $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ , 30 kV, 40 mA).

- Die vorliegende Erfindung betrifft ferner das erfindungsgemäße kristalline
- 15 Telmisartan-Natriumsalz in Form seiner Solvate und Hydrate, bevorzugt in Form seiner Hydrate, besonders bevorzugt in Form seines Hemihydrats.

- Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Herstellverfahren zur Darstellung des erfindungsgemäßen kristallinen Telmisartan-Natriumsalzes.
- 20 Als Ausgangsmaterial zur Darstellung von erfindungsgemäßigem kristallinem Telmisartan-Natriumsalz kann die freie Säure Telmisartan dienen, die nach im Stand der Technik bekannten Verfahren (z.B. gemäß EP 502314 A1) erhalten werden kann.

Zur Darstellung des erfindungsgemäßen kristallinen Natriumsalzes wird die freie Säure des Telmisartans in einem geeigneten Lösemittel, vorzugsweise in einem organischen aprotischen Lösemittel, besonders bevorzugt in einem organischen, aprotischen und unpolaren Lösemittel aufgenommen. Als Lösemittel kommen

erfindungsgemäß besonders bevorzugt in Betracht Toluol, Chloroform, Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Diethylether, Diisopropylether, Methyl-  
tertiärbutylether, Aceton, Methylisobutylketon, Benzol oder Acetonitril, wobei Toluol Benzol und Methylisobutylketon besonders bevorzugt sind. Erfindungsgemäß von herausragender Bedeutung ist als Lösemittel Toluol.

Pro Gramm Telmisartan (freie Säure) gelangen bevorzugt zwischen 0,5 und 5 ml, bevorzugt zwischen 1 und 3 ml, besonders bevorzugt zwischen 1,5 und 2,5 ml des vorstehend genannten Lösemittels zur Anwendung.

Zu dieser Lösung oder Suspension wird anschließend ein geeignetes Natriumsalz als Base zugesetzt. Als geeignete Natriumsalze kommen im Rahmen der vorliegenden Erfindung Natriumhydroxid, Natriumhydrid, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat oder Natriumalkoholate in Betracht. Unter Natriumalkoholaten werden die Natriumsalze verstanden, die mit niederen Alkoholen, vorzugsweise mit Alkoholen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, tert-Butanol, sec.-Butanol, iso-Butanol, n-Butanol und tert.-Amylalkohol, gebildet werden. Erfindungsgemäß von besonderem Interesse sind Natriumsalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Natriumhydroxid, Natriumhydrid, Natriummethanolat und Natriummethanolat, wobei

das Natriumhydroxid und das Natriummethanolat von erfindungsgemäß herausragender Bedeutung ist. Die vorstehend genannten Natriumsalze können der Reaktionsmischung als Feststoffe zugesetzt werden. Im Falle des Natriumhydroxids ist die Zugabe in Form wässriger Lösungen allerdings bevorzugt. Hierbei werden besonders bevorzugt konzentrierte wässrige Lösungen des Natriumhydroxids verwendet. Beispielsweise kann Natronlauge mit einer Konzentration von etwa 45 Gew.-% zum Einsatz gelangen.

Die Menge an einzusetzendem Natriumsalz ist naturgemäß abhängig von der Menge an eingesetzter freier Säure Telmisartan. Erfindungsgemäß müssen pro Mol Telmisartan wenigstens 1 Mol Natriumsalz zugesetzt werden. Eine Zugabe an Natriumsalz im Überschuß ist erfindungsgemäß ebenfalls möglich. Bevorzugt werden pro Mol eingesetzte Säure Telmisartan 1-2,5, bevorzugt 1-2, besonders bevorzugt 1-1,5 Mol Natriumsalz zugesetzt.

Wird als Natriumsalz Natriumhydroxid verwendet und dieses gemäß einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens in Form wässriger Lösungen zugesetzt, kann es gegebenenfalls hilfreich sein, ein mit Wasser mischbares organisches Lösemittel zuzusetzen. Dieses ist vorzugsweise

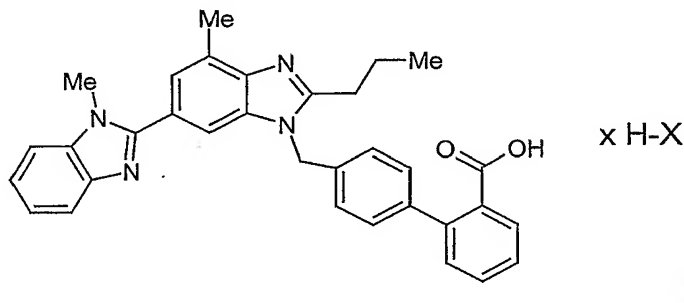
ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methanol, Ethanol, Isopropanol, Aceton, Tetrahydrofuran, tert.-Butanol, 2-Butanol, Butanol, Glycol, Ethyldiglycol, 1,3-Butandiol, 1,4-Butandiol, tert.-Amylalkohol, Acetonitril, Nitromethan, Formamid, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon, Dimethylsulfoxid, Dimethylacetamid, Nitroethan, Methoxy-2-Propanol, wobei den vorstehend genannten Alkoholen eine besondere Bedeutung zukommt. Besonders bevorzugt werden im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens Methanol oder Ethanol, besonders bevorzugt Ethanol verwendet. Pro Mol eingesetztes Telmisartan werden erfindungsgemäß bevorzugt zwischen 50 und 500 ml, besonders bevorzugt zwischen 100 und 400 ml, ferner bevorzugt zwischen 200 und 350 ml dieses Lösemittels verwendet. Anschließend kann die Reaktionsmischung erwärmt und damit das Fortschreiten der Reaktion beschleunigt werden. Bevorzugt wird die Reaktionsmischung unter guter Durchmischung auf eine Temperatur von  $>40^{\circ}\text{C}$ , besonders bevorzugt auf über  $60^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Die maximal wählbare Temperatur bestimmt sich natürlich durch die Siedetemperatur der verwendeten Lösemittel. Werden die erfindungsgemäß gemäß vorstehender Ausführungen bevorzugten Lösemittel eingesetzt, wird bevorzugt auf über  $70^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Diese Erwärmung wird in der Regel für einen Zeitraum von 15 Minuten bis 2 Stunden, bevorzugt zwischen 20 Minuten und einer Stunde durchgeführt. Anschließend wird die erhaltene Lösung filtriert und gegebenenfalls im Filter verbleibender Feststoff mit einem oder mehreren der vorstehend genannten Lösemittel nachgewaschen.

Zu einem auf eine Temperatur von  $>40^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt auf über  $60^{\circ}\text{C}$ , besonders bevorzugt bis zur Siedehitze erwärmten organischen Lösemittel, wird das gemäß vorstehend beschriebener Vorgehensweise erhaltene Filtrat langsam, vorzugsweise tropfenweise zugegeben. Als Lösemittel kommt an dieser Stelle vorzugsweise ein organisches aprotisches Lösemittel, besonders bevorzugt ein organisches, aprotisches und unpolares Lösemittel in Betracht. Als Lösemittel kommen erfindungsgemäß besonders bevorzugt in Betracht Toluol, Chloroform, Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Diethylether, Diisopropylether, Methyl-tertiärbutylether, Aceton, Methylisobutylketon, Benzol oder Acetonitril, wobei Toluol, Benzol und Methylisobutylketon besonders bevorzugt sind. Erfindungsgemäß von herausragender Bedeutung ist an dieser Stelle das Lösemittel Toluol. Gleichzeitig werden während der Zugabe des Filtrats zu dem vorgelegten erwärmten Lösemittel bei einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens Teile des Lösemittels (gegebenenfalls azeotrop) abdestilliert. Nach beendeter Zugabe wird gegebenenfalls weiteres Lösemittel (beispielhaft etwa 1-2 Drittel der bis zu diesem Zeitpunkt insgesamt eingesetzten Lösemittelmenge) destillativ entfernt.

Die so erhaltene konzentrierte Lösung wird abgekühlt, vorzugsweise auf Raumtemperatur, wobei Telmisartan-Natriumsalz auskristallisiert. Nach beendeter Kristallisation werden die Kristalle abgetrennt, gegebenenfalls mit dem eingangs genannten organischen Lösemittel gewaschen und abschließend getrocknet.

5

In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist das erfindungsgemäße kristalline Telmisartan-Natriumsalz ausgehend von den Säureadditionssalzen der Formel 2



10

worin H-X für eine Säure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Toluolsulfonsäure oder Methansulfonsäure steht, erhältlich. Von den vorstehend genannten Säureadditionssalzen der Formel 2 kommt dem Salz, in dem H-X für Salzsäure steht, besondere Bedeutung zu. Nachfolgend wird dieses Säureadditionssalz auch als Telmisartan-hydrochlorid bezeichnet.

15

Die Verbindungen der Formel 2 sind beispielsweise aus dem aus dem Stand der Technik bekannten 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-*tert.*-butylester (= Telmisartan-*tert.*-butylester) durch Verseifung in Essigsäure in Gegenwart der Säure H-X erhältlich.

20

Zur Darstellung des erfindungsgemäßen kristallinen Telmisartan-natriumsalzes der Formel 1 ausgehend von den Säureadditionssalzen der Formel 2 kann erfindungsgemäß wie folgt vorgegangen werden.

25

Die Verbindung der Formel 2 wird in einem geeigneten Lösemittel aufgenommen und mit einem geeigneten Natriumsalz versetzt.

Als Lösemittel kommen Wasser und/oder ein geeigneter Alkohol, wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol im Gemisch mit einem aprotischen organischen Lösmittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Toluol, Chloroform, Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Diethylether, Diisopropylether, Methyl-tertiärbutylether, Aceton, Methylisobutylketon, Benzol und Acetonitril in Betracht. Besonders bevorzugt wird

30



als Lösmittel Wasser im Gemisch mit Ethanol oder Isopropanol im Gemisch mit einem aprotischen organischen Lösemittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Toluol, Benzol und Methylisobutylketon, besonders bevorzugt Toluol, verwendet. Als besonders geeignet hat sich für diesen Syntheseschritt ein Gemisch aus Wasser, Isopropanol und Toluol erwiesen.

Die Menge an eingesetztem Lösemittel bzw. Lösemittelgemisch ist abhängig von der Menge an eingesetztem Säureadditionssalz 2. Vorzugsweise werden pro Mol eingesetzter Verbindung 2 etwa 0,3 - 3,5 L, bevorzugt etwa 1 - 2,5 L, besonders bevorzugt etwa 1,5 - 2 L des vorstehend genannten Lösemittels bzw.

Lösemittelgemischs verwendet. Gelangt als Lösemittel jenes erfindungsgemäß bevorzugte Lösemittelgemisch zur Anwendung, welches neben Wasser und einem aprotischen organischen Lösemittel ferner einen Alkohol als dritte

Lösemittelkomponente enthält, liegen die volumenbezogenen Verhältnisse von Wasser zum aprotischen organischen Lösemittel erfindungsgemäß bevorzugt in einem Bereich von 1:5 bis 1:50 und die von Wasser zum eingesetzten Alkohol in einem Verhältnis von 2:1 bis 1:40. Bevorzugt liegen in einem solchen

Lösmittelgemisch die Verhältnisse von Wasser zum aprotischen organischen Lösemittel in einem Bereich von 1:10 bis 1:30, bevorzugt in einem Bereich von 1:15 bis 1:25 und die von Wasser zum eingesetzten Alkohol in einem Verhältnis von 1:1 bis 1:20, bevorzugt in einem Bereich von 1:5 bis 1:15.

Vorzugsweise enthält das vorstehend genannte Lösemittel bzw. Lösemittelgemisch pro Mol 2 etwa 10 bis 100 ml Wasser, bevorzugt etwa 30 bis 80 ml Wasser, besonders bevorzugt etwa 40 bis 70 ml Wasser. Vorzugsweise enthält das eingesetzte Lösemittel bzw. Lösemittelgemisch pro Mol 2 ferner etwa 100 bis 1000 ml Alkohol, bevorzugt etwa 300 bis 800 ml Alkohol, besonders bevorzugt etwa 400 bis 700 ml Alkohol. Schließlich enthält das eingesetzte Lösemittel bzw.

Lösemittelgemisch pro Mol 2 vorzugsweise als dritte Lösemittelkomponente etwa 200 bis 2000 ml des vorstehend genannten aprotischen organischen Lösemittels, bevorzugt etwa 600 bis 1600 ml, besonders bevorzugt etwa 800 bis 1400 ml des vorstehend genannten aprotischen organischen Lösemittels.

Als geeignete Natriumsalze kommen für die Umsetzung von 2 zu 1 Natriumhydroxid, Natriumhydrid, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat oder Natriumalkoholate in Betracht. Unter Natriumalkoholaten werden die Natriumsalze verstanden, die mit niederen Alkoholen, vorzugsweise mit Alkoholen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, tert-Butanol, sec.-Butanol, iso-Butanol, n-Butanol und tert.-Amylalkohol, gebildet werden.

Erfindungsgemäß von besonderem Interesse sind Natriumsalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Natriumhydroxid, Natriumhydrid, Natriumethanolat und

Natriummethanolat, wobei die Natriumalkoholate Natriummethanolat und Natriummethanolat, insbesondere Natriummethanolat für diesen Reaktionsschritt von erfindungsgemäß herausragender Bedeutung ist. Die vorstehend genannten Natriumsalze können der Reaktionsmischung als Feststoffe zugesetzt werden. Im Falle des Natriummethanolats ist die Zugabe in Form methanolischer Lösungen allerdings bevorzugt. Hierbei werden besonders bevorzugt methanolische Lösungen des Natriummethanolats verwendet, die diese in einer Konzentration von wenigstens 10%, besonders bevorzugt von etwa 20-40 % (w/w) enthalten. Beispielsweise kann die methanolische Natriummethanolatlösung mit einer Konzentration von etwa 30 Gew.-% zum Einsatz gelangen.

Die Menge an einzusetzendem Natriumsalz ist naturgemäß abhängig von der Menge an eingesetzter freier Säure Temisartan. Erfindungsgemäß müssen pro Mol eingesetztes Telmisartan-Säureadditionssalz der Formel 2 wenigstens 2 Mol Natriumsalz zugesetzt werden. Eine Zugabe an Natriumsalz im Überschuß ist erfindungsgemäß ebenfalls möglich.

Gegebenenfalls kann es sinnvoll erscheinen, der vorstehend genannten Reaktionsmischung Aktivkohle zuzusetzen. Beispielsweise kann dies in einer Menge von etwa 5 - 50 g pro Mol eingesetztes 2, vorzugsweise in einer Menge von etwa 10 - 40 g pro Mol eingesetztes 2 erfolgen.

Nach erfolgter Zugabe des Natriumsalzes sowie gegebenenfalls erfolgte Zugabe von Aktivkohle wird das erhaltene Reaktionsgemisch für einen Zeitraum von etwa 10 Minuten bis 2 Stunden, vorzugsweise für etwa 20-45 Minuten auf eine Temperatur von etwa 50-100°C, vorzugsweise auf etwa 60-90°C, besonders bevorzugt auf etwa 70-80°C erwärmt. Im Zuge dieser Erwärmung kann ein Teil des Lösemittels, vorzugsweise etwa 10-50%, besondersbevorzugt etwa 20-40% der Gesamtlösemittelmenge abdestilliert werden.

Die verbleibende Suspension wird anschließend filtriert, der Filtrerrückstand gegebenenfalls mit einem der vorstehend genannten aprotischen organischen Lösemittel, vorzugsweise mit jenem aprotischen organischen Lösemittel, welches auch zur Durchführung der Reaktion Verwendung findet, gewaschen.

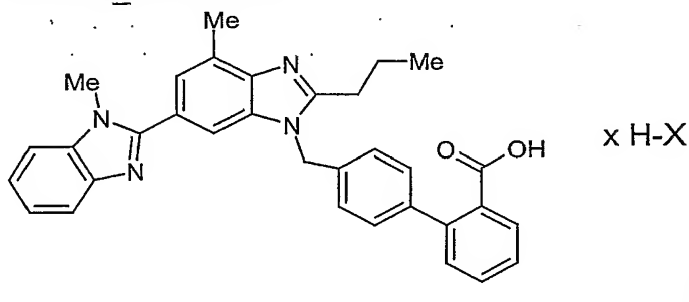
Das erhaltene Filtrat wird sodann mit einem Lösemittel bzw. Lösemittelgemisch verdünnt. Hierbei wird vorzugsweise eine Gemisch aus Wasser und dem vorstehend genannten aprotischen organischen Lösemittel verwendet. Vorzugsweise werden an dieser Stelle pro Mol ursprünglich eingesetzter Verbindung 2 etwa 10 bis 100 ml Wasser, bevorzugt etwa 30 bis 80 ml Wasser, besonders bevorzugt etwa 40 bis 70 ml Wasser verwendet. An aprotischem organischen Lösemittel werden an dieser

Stelle vorzugsweise pro Mol ursprünglich eingesetzter Verbindung 2 250 bis 3000 ml, bevorzugt etwa 800 bis 2000 ml, besonders bevorzugt etwa 1200 bis 1800 ml verwendet.

- 5 Nach Verdünnung wird die erhaltene Mischung bis zum Rückfluß erwärmt. Dabei werden pro Mol ursprünglich eingesetzter Verbindung 2 etwa 1-2 L, vorzugsweise etwa 1200 bis 1800 ml Lösemittel abdestilliert. Nach Abdestillieren des Lösemittels kristallisiert das erfindungsgemäße Telmisartan-Natriumsalz 1 aus. Die erhaltenen Kristalle werden isoliert, gegebenenfalls mit einem der vorstehend genannten
- 10 aprotischen, organischen Lösemittel gewaschen und abschließend getrocknet.

- Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft kristallines Telmisartan-Natriumsalz, gegebenenfalls in Form seiner Solvate oder Hydrate, bevorzugt in Form seiner Hydrate, besonders bevorzugt in Form seines Hemihydrats, welches gemäß
- 15 vorstehend beschriebener Vorgehensweisen erhältlich ist.

- Aufgrund der zentralen Bedeutung der Verbindungen der Formel 2 als wertvolle Ausgangsmaterialien zur direkten Synthese des erfindungsgemäßen Telmisartan-Natriumsalzes 1 betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung,
- 20 Verbindungen der Formel 2 als solche



- worin H-X für eine Säure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Toluolsulfonsäure oder Methansulfonsäure steht. Besonders bevorzugt ist dabei die Verbindung der Formel 2 in der H-X für Chlorwasserstoff
- 25 steht, das Telmisartanhydrochlorid.

Besonders bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung ferner die vorstehend genannten Verbindungen der Formel 2 in kristalliner Form.

- 30 Ferner betrifft die vorliegende Erfindung aufgrund der pharmazeutischen Wirksamkeit des erfindungsgemäßen kristallinen Telmisartan-Natriumsalzes dessen Verwendung als Arzneimittel.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft aufgrund der pharmazeutischen Wirksamkeit des erfindungsgemäßen kristallinen Telmisartan-Natriumsalzes dessen Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels, insbesondere zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung von Erkrankungen, in denen die Applikation therapeutisch wirksamer Dosen eines oder mehrerer Angiotensin-II-Antagonisten einen therapeutischen Nutzen entfalten kann. Bevorzugt zielt die vorliegende Erfindung auf die Verwendung von kristallinem Telmisartan-Natriumsalz zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung von Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hypertonie, Herzinsuffizienz, ischämische periphere Durchblutungsstörungen, myokardiale Ischämie (Angina), Herzinsuffizienzprogression nach Myokard-Infarkt, diabetische Neuropathie, Glaukom, gastrointestinale Erkrankungen und Blasenerkrankungen, wobei die Vorbeugung oder Behandlung von Hypertonie besonders bevorzugt ist.

Dementsprechend zielt ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung auf pharmazeutische Formulierungen gekennzeichnet durch einen Gehalt von kristallinem Telmisartan-Natriumsalz.

Das nachfolgende Synthesebeispiel dient der Illustration eines exemplarisch durchgeführter Herstellungsverfahrens für kristallines Telmisartan-Natriumsalz. Es ist lediglich als möglich, exemplarisch dargestellte Vorgehensweise zu verstehen, ohne die Erfindung auf dessen Inhalt zu beschränken.

**Synthesebeispiel 1: Darstellung von kristallinem Telmisartan-natriumsalz ausgehend von Telmisartan:**

Als Ausgangsmaterial zur Darstellung von erfindungsgemäßigem kristallinem Telmisartan-Natriumsalz kann die freie Säure Telmisartan dienen, die nach im Stand der Technik bekannten Verfahren (z.B. gemäß EP 502314 A1) erhalten werden kann.

In einem geeigneten Reaktionsgefäß werden 154,4 g Telmisartan in 308,8 ml Toluol vorgelegt. Die Suspension wird mit 27,8 g 44,68%iger Natronlauge und 84,9 ml Ethanol versetzt und auf 78°C etwa 30 min erwärmt, der Ansatz anschließend filtriert. Gegebenenfalls kann bei Verbleib größerer Feststoffmengen im Filter mit einem Gemisch aus 61,8 ml Toluol und 15,3 ml Ethanol nachgewaschen werden.

In einem weiteren Reaktionsgefäß werden 463,2 ml Toluol vorgelegt und zum Rückfluß erhitzt. Man tropft in der Siedehitze das gemäß vorstehend beschriebener Vorgehensweise erhältliche Filtrat langsam zu und destilliert gleichzeitig azeotrop ab.

Nach Beendigung der Zugabe kann die gegebenenfalls aus der Nachwaschung des Filters erhaltene Lösung ebenfalls zudosiert und auch hier dabei azeotrop abdestilliert werden. Man destilliert bis 103°C und läßt die Suspension auf Raumtemp. abkühlen. Die Kristalle werden abgesaugt, mit 154,4 ml Toluol  
 5 gewaschen und im Umluftrockenschrank bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 154,6 g (96%), farblose Kristalle;

$C_{33}H_{29}N_4O_2Na \times 0,5H_2O$ ber.:	C 72,51	H 5,72	N 10,25
gef.:	C 72,57	H 5,69	N 10,21

**Synthesebeispiel 2: Darstellung von kristallinem Telmisartan-natriumsalz ausgehend von Telmisartan-hydrochlorid:**

**A) Darstellung von Telmisartan-hydrochlorid:**

411 g 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-*tert.*-butylester werden in 822 ml Eisessig suspendiert und mit 213 g konzentrierter wässriger Salzsäure (37%ig) versetzt. Man erhitzt die Mischung zum Rückfluß und destilliert etwa 640 ml Lösemittel ab.  
 20 Der verbleibende Rückstand wird bei 50-60°C langsam mit etwa 620 ml Wasser versetzt. Zu dieser Mischung werden 20 g Aktivkohle (z.B. Norit SX 2 Ultra) gegeben und die erhaltene Mischung etwa 10 min bei konstanter Temperatur gerührt. Nach Abfiltrieren wird der Rückstand mit dreimal je 25 ml Eisessig und mit etwa 620 ml Wasser gewaschen. Das erhaltene Filtrat wird erneut auf etwa 50-60°C erwärmt und  
 25 mit etwa 2 L Wasser versetzt. Nach Rühren über etwa 12 Stunden bei etwa 23°C werden die entstandenen Kristalle abgesaugt und zweimal mit etwa 500 ml Wasser, einmal mit etwa 900 ml Aceton gewaschen und anschließend bei etwa 60°C getrocknet.

30 Ausbeute: 367 g (92,5%), farblose Kristalle, Schmp.: = 278°C

**B) Darstellung kristallines Telmisartan-Natriumsalz aus Telmisartan-hydrochlorid**

Es werden 55,1 g Telmisartan-hydrochlorid in 110,2 ml Toluol, 5,5 ml Wasser, 55,1 ml iso-Propanol aufgenommen und versetzt diese Mischung mit 36,9 g  
 35 Natriummethylat (30%ig in Methanol) und 2,75 g Aktivkohle (z.B. Sorit SX 2 Ultra). Anschließend wird auf etwa 75°C erwärmt, und bei konstanter Temperatur über etwa 30 min ca. 50 ml Lösungsmittelgemisch abdestilliert. Die erhaltene Suspension wird filtriert und der Rückstand mit etwa 20 ml Toluol gewaschen. Das Filtrat wird mit etwa 5 ml Wasser und etwa 150 ml Toluol versetzt. Die erhaltene Mischung wird zum

Rückfluß erhitzt. Dabei werden etwa 150 ml Lösemittelgemisch azeotrop abdestilliert (bei bis zu 102°C). Man läßt eine Stunde bei 100°C durchkristallisieren. Die Kristalle werden abgesaugt, mit etwa 50 ml Toluol gewaschen und bei ca. 60°C getrocknet.

5 Ausbeute: 53,6 g (99%), farblose Kristalle ;

$C_{33}H_{29}N_4O_2Na \cdot 0,5H_2O$	ber.: C 72,51	H 5,72	N 10,25
	gef.: C 72,44	H 5,68	N 10,20

10 Zur Herstellung eines den Wirkstoff enthaltenden Arzneimittels, insbesondere eines oral applizierbaren Arzneimittels, besonders bevorzugt einer Tablette, kann nach im Stand der Technik bekannten Verfahren vorgegangen werden.

Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

20 Im Folgenden sind einige Beispiele für erfindungsgemäß einsetzbare pharmazeutische Zubereitungen angegeben. Diese dienen lediglich der beispielhaften Erläuterung, ohne den Gegenstand der Erfindung auf selbige zu beschränken.

25

#### Tablette 1:

Bestandteile:	mg
Telmisartan-Natriumsalz-hemihydrat	1,00
30 Mannitol	121,50
Maisstärke	79,85
Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei	2,30
Polyvidon K25	2,35
Magnesiumstearat	3,00
35 Gesamt	210,00

**Tablette 2:**

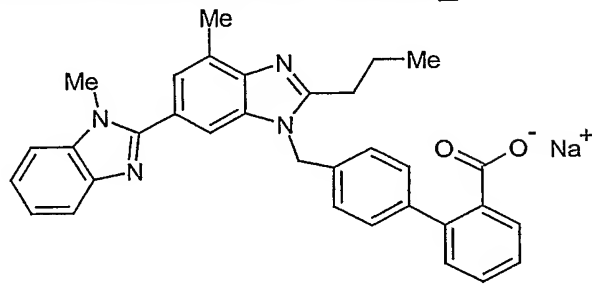
	Bestandteile:	mg
	Telmisartan-Natriumsalz-hemihydrat	0,5
5	Mannitol	122,0
	Maisstärke, getrocknet	61,8
	Maisstärke	18,0
	Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei	2,4
	Polyvidon K25	2,3
10	Magnesiumstearat	3,0
	gesamt	210,0

**Tablette 3:**

	Bestandteile:	mg
	Telmisartan-Natriumsalz-hemihydrat	0,25
	Mannitol	61,00
	Maisstärke	39,90
20	Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei	1,20
	Polyvidon K25	1,15
	Magnesiumstearat	1,5
	Gesamt	105,00

## Patentansprüche

- 1) Kristallines Telmisartan-natriumsalz der Formel 1

1

5 gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von  $T=245 \pm 5^\circ\text{C}$ .

- 2) Kristallines Telmisartan-Natriumsalz nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte  $d=20,95 \text{ \AA}$ ,  $17,72 \text{ \AA}$ ,  $13,97 \text{ \AA}$  und  $13,63 \text{ \AA}$  aufweist.

10

- 3) Kristallines Telmisartan-Natriumsalz nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form seiner Solvate oder Hydrate, bevorzugt in Form seiner Hydrate vorliegt.

15

- 4) Verfahren zur Herstellung von kristallinem Telmisartan-Natriumsalz 1, dadurch gekennzeichnet, daß die freie Säure des Telmisartans in einem geeigneten Lösemittel aufgenommen wird, diese Lösung anschließend mit einem geeigneten Natriumsalz versetzt wird, wobei pro Mol Telmisartan wenigstens 1 Mol Natriumsalz zugesetzt wird, anschließend die Reaktionsmischung über einen Zeitraum von 15 Minuten bis 2 Stunden erwärmt wird, anschließend die erhaltene Lösung filtriert wird und das so erhaltene Filtrat zu einem auf eine Temperatur von  $>40^\circ\text{C}$  erwärmten organischen Lösemittel langsam zugegeben wird, Teile des Lösemittels gegebenenfalls bereits während der Zugabe vorstehend genannten Filtrats abdestilliert werden, die so erhaltene konzentrierte Lösung anschließend abgekühlt wird und das dabei auskristallisierende Telmisartan-Natriumsalz isoliert und, gegebenenfalls nach Waschung mit dem eingangs genannten organischen Lösemittel, getrocknet wird.

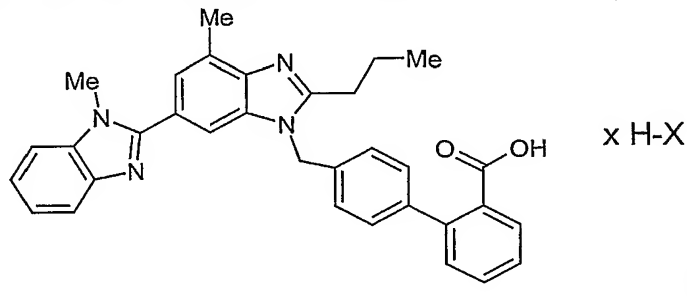
20

25



16

- 5) Verfahren zur Herstellung von kristallinem Telmisartan-Natriumsalz 1, dadurch gekennzeichnet, daß ein Säureadditionssalz der Formel 2



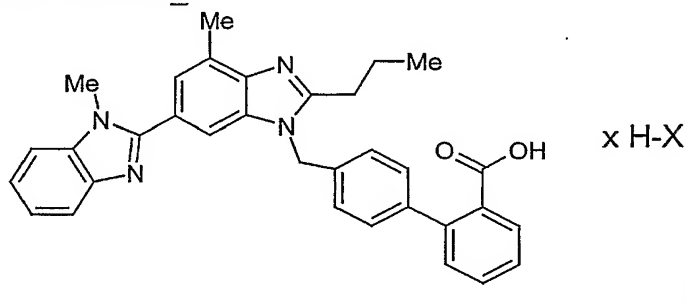
- 5 worin H-X für eine Säure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Toluolsulfonsäure oder Methansulfonsäure steht, in einem geeigneten Lösemittel aufgenommen und mit einem geeigneten Natriumsalz umgesetzt wird, wobei pro Mol eingesetzte Verbindung 2 wenigstens 2 Mol Natriumsalz zum Einsatz gelangen.

- 6) Kristallines Telmisartan-Natriumsalz, erhältlich nach Anspruch 4 oder 5.

- 7) Verwendung von kristallinen Telmisartan-Natriumsalz gemäß einem der Ansprüche 1-3 oder 6 als Arzneimittel.

- 8) Pharmazeutische Formulierungen gekennzeichnet durch einen Gehalt an kristallinem Telmisartan-Natriumsalz gemäß einem der Ansprüche 1-3 oder 6.

- 9) Verbindungen der Formel 2



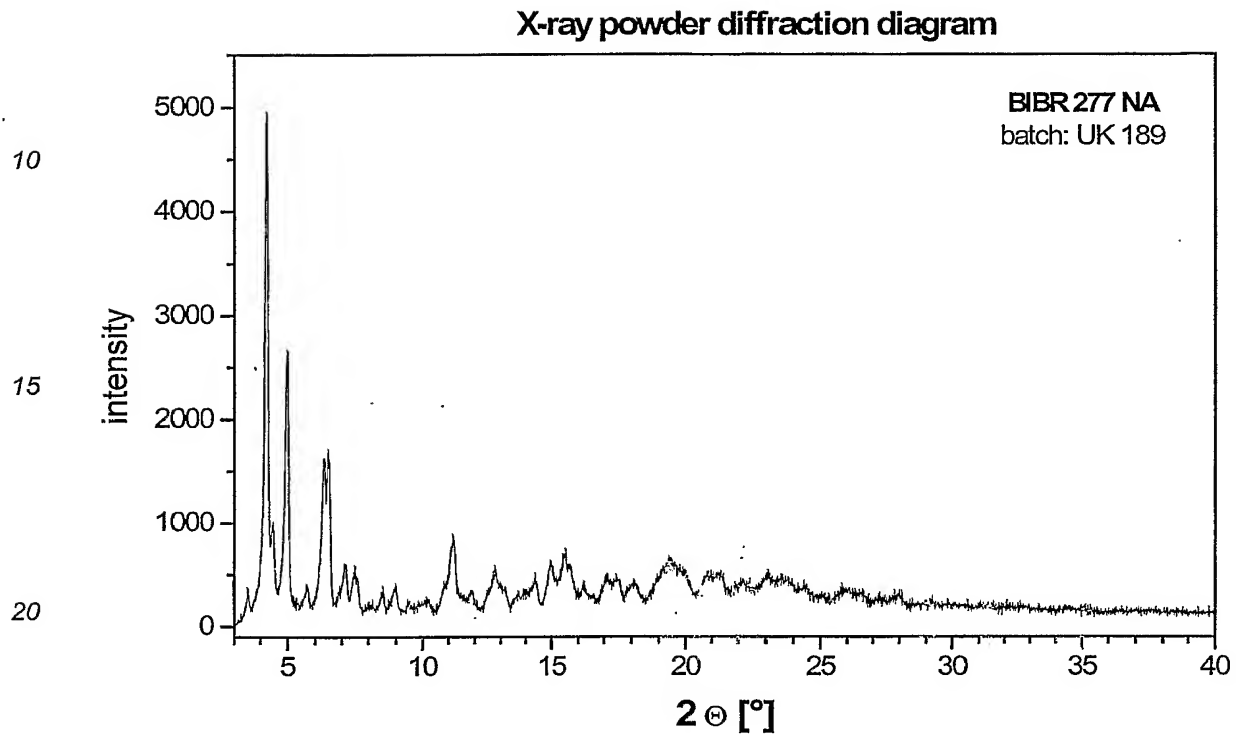
worin H-X für eine Säure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Toluolsulfonsäure oder Methansulfonsäure steht.

- 10) Verbindung der Formel 2 nach Anspruch 9, in der H-X für Chlorwasserstoff steht.

- 11) Verbindung nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie in kristalliner Form vorliegt.

5

1/1



25

Figur 1: Röntgenpulverdiagramm von Telmisartan-Natriumsalz

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/11394

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D235/20 A61K31/4184 A61P9/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BEILSTEIN Data, EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 502 314 A (DR. KARL THOMAE GMBH) 9 September 1992 (1992-09-09) cited in the application das ganze Dokument, insbesondere Anspruch 5, 1. Verbindung, in Zusammenhang mit Seite 18, Zeilen 30-39 ---	1-11
A	WO 00 43370 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 27 July 2000 (2000-07-27) the whole document -----	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 January 2003

Date of mailing of the international search report

30/01/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Allard, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/11394

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 502314	A	09-09-1992	DE 4103492 A1	08-10-1992
			DE 4117121 A1	17-12-1992
			DE 4137812 A1	19-05-1993
			AT 166346 T	15-06-1998
			AU 655794 B2	12-01-1995
			AU 1070792 A	13-08-1992
			BG 62309 B2	30-07-1999
			BR 1100667 A3	13-06-2000
			CA 2060624 A1	07-08-1992
			CS 9200306 A3	12-08-1992
			DE 59209330 D1	25-06-1998
			DK 502314 T3	29-03-1999
			EE 3085 B1	15-04-1998
			EP 0502314 A1	09-09-1992
			ES 2118095 T3	16-09-1998
			FI 920486 A	07-08-1992
			HK 1011145 A1	02-07-1999
			HR 940752 A1	30-04-1997
			HU 60493 A2	28-09-1992
			HU 9500157 A3	28-11-1995
			IE 920373 A1	12-08-1992
			IL 100864 A	19-01-1996
			JP 2709225 B2	04-02-1998
			JP 4346978 A	02-12-1992
			KR 218820 B1	01-09-1999
			LU 90372 A9	12-05-1999
			LU 90950 A9	30-10-2002
			MX 9200509 A1	01-08-1992
			NO 920476 A	07-08-1992
			NZ 241515 A	26-10-1994
			PL 293387 A1	25-01-1993
			SG 50481 A1	20-07-1998
			SI 9210098 A , B	31-12-1994
			SK 279261 B6	05-08-1998
			RU 2053229 C1	27-01-1996
			US 5594003 A	14-01-1997
			US 5602127 A	11-02-1997
			US 5614519 A	25-03-1997
			US 5591762 A	07-01-1997
			ZA 9200816 A	05-07-1993
			EP 0543263 A2	26-05-1993
WO 0043370	A	27-07-2000	DE 19901921 A1	03-08-2000
			AU 2288100 A	07-08-2000
			BG 105654 A	31-01-2002
			BR 0007584 A	06-11-2001
			CN 1336920 T	20-02-2002
			CZ 20012634 A3	17-10-2001
			EE 200100375 A	15-10-2002
			WO 0043370 A1	27-07-2000
			EP 1144386 A1	17-10-2001
			HR 20010514 A1	31-08-2002
			HU 0105148 A2	29-07-2002
			JP 2002535315 T	22-10-2002
			NO 20013560 A	18-09-2001
			PL 349425 A1	29-07-2002
			SK 10202001 A3	03-12-2001
			TR 200102074 T2	21-12-2001

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/11394

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0043370	A	US 6358986 B1	19-03-2002
		US 6410742 B1	25-06-2002
		US 2002094997 A1	18-07-2002
<hr/>			

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/11394

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D235/20 A61K31/4184 A61P9/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

BEILSTEIN Data, EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 502 314 A (DR. KARL THOMAE GMBH) 9. September 1992 (1992-09-09) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument, insbesondere Anspruch 5, 1. Verbindung, in Zusammenhang mit Seite 18, Zeilen 30-39 ---	1-11
A	WO 00 43370 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 27. Juli 2000 (2000-07-27) das ganze Dokument -----	1



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. Januar 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

30/01/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Allard, M

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/11394

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 502314	A	09-09-1992	DE	4103492 A1	08-10-1992
			DE	4117121 A1	17-12-1992
			DE	4137812 A1	19-05-1993
			AT	166346 T	15-06-1998
			AU	655794 B2	12-01-1995
			AU	1070792 A	13-08-1992
			BG	62309 B2	30-07-1999
			BR	1100667 A3	13-06-2000
			CA	2060624 A1	07-08-1992
			CS	9200306 A3	12-08-1992
			DE	59209330 D1	25-06-1998
			DK	502314 T3	29-03-1999
			EE	3085 B1	15-04-1998
			EP	0502314 A1	09-09-1992
			ES	2118095 T3	16-09-1998
			FI	920486 A	07-08-1992
			HK	1011145 A1	02-07-1999
			HR	940752 A1	30-04-1997
			HU	60493 A2	28-09-1992
			HU	9500157 A3	28-11-1995
			IE	920373 A1	12-08-1992
			IL	100864 A	19-01-1996
			JP	2709225 B2	04-02-1998
			JP	4346978 A	02-12-1992
			KR	218820 B1	01-09-1999
			LU	90372 A9	12-05-1999
			LU	90950 A9	30-10-2002
			MX	9200509 A1	01-08-1992
			NO	920476 A	07-08-1992
			NZ	241515 A	26-10-1994
			PL	293387 A1	25-01-1993
			SG	50481 A1	20-07-1998
			SI	9210098 A , B	31-12-1994
			SK	279261 B6	05-08-1998
			RU	2053229 C1	27-01-1996
			US	5594003 A	14-01-1997
			US	5602127 A	11-02-1997
			US	5614519 A	25-03-1997
			US	5591762 A	07-01-1997
			ZA	9200816 A	05-07-1993
			EP	0543263 A2	26-05-1993
WO 0043370	A	27-07-2000	DE	19901921 A1	03-08-2000
			AU	2288100 A	07-08-2000
			BG	105654 A	31-01-2002
			BR	0007584 A	06-11-2001
			CN	1336920 T	20-02-2002
			CZ	20012634 A3	17-10-2001
			EE	200100375 A	15-10-2002
			WO	0043370 A1	27-07-2000
			EP	1144386 A1	17-10-2001
			HR	20010514 A1	31-08-2002
			HU	0105148 A2	29-07-2002
			JP	2002535315 T	22-10-2002
			NO	20013560 A	18-09-2001
			PL	349425 A1	29-07-2002
			SK	10202001 A3	03-12-2001
			TR	200102074 T2	21-12-2001

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/11394

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0043370	A	US 6358986 B1	19-03-2002
		US 6410742 B1	25-06-2002
		US 2002094997 A1	18-07-2002
<hr/>			